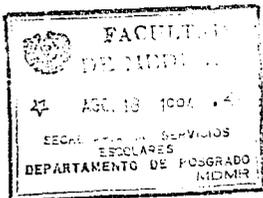


FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

11244
1
20



**ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN EL LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO. PREVALENCIA Y
ASOCIACION CON ANTICUERPOS SERICOS.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA PRESENTA EL DR. FRANCISCO JAVIER ACEVES
AVILA.**

TUTOR: DR. JOSE MORENO RODRIGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.
C.M.N. SIGLO XXI. I.M.S.S.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

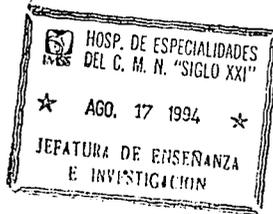
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Wacher

DR. NIELS WACHER RODARTE
Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital de Especialidades.
Centro Médico Nacional Siglo XXI. I.M.S.S.



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de las siguientes personas:

Dr. Juan Antonio Aviña Zubieta
Dr. Leopoldo González
Dr. José Moreno Rodríguez
Dr. Francisco Páez Agraz

Gracias por su dedicación y por su amistad.

Agradezco también el apoyo que siempre he recibido por parte de mi familia, sin el cual nada de lo que hasta ahora he realizado hubiera podido conseguir. Gracias a mis padres: el Dr. Roberto Aceves Hernández y la Dra. Delfina Avila de Aceves, a mi hermano Roberto y a mi hermana Carla Delfina, por todo el cariño y apoyo que siempre me han dado. Este trabajo es para ustedes.

Finalmente, gracias a todos los pacientes que accedieron participar en este estudio.

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) afecta el Sistema Nervioso Central (SNC) hasta en un 50% de los pacientes en algún momento de su evolución. Cerca de 60% de estos casos se presentan en los primeros dos años de evolución clínica de la enfermedad. De todos éstos, 19% mueren a consecuencia directa de ello y un 85% tienen evidencia clínica y/o de laboratorio de actividad de la enfermedad en otros órganos y sistemas (1-5).

Analizando las series de las que hemos obtenido la información arriba señalada, observamos que se toman como datos de afección al SNC sólo las manifestaciones conocidas como "mayores" (6), que son tanto afección psiquiátrica declarada como alteraciones marcadas de la función -crisis convulsivas, eventos vasculares, etc.-.

En cuanto a la participación de la afección subclínica- las llamadas manifestaciones "menores" la engloban- es poco lo publicado hasta ahora. Dado que varias de estas disfunciones no son detectadas en la exploración neurológica habitual, se requieren métodos más finos para detectarlas, como las evaluaciones neuropsicológicas (7-9). Una evaluación neuropsicológica estudia la integridad funcional del SNC y permite evaluar la expresión conductual de una lesión orgánica cerebral. Se estudian las funciones sensoriales, perceptuales, motoras y psicomotoras, de atención, memoria, lenguaje, formación de conceptos y habilidades visuales-espaciales (35). De las evaluaciones neuropsicológicas existentes, la batería de Luria-Nebraska es la más sensible y completa hasta ahora traducida y validada en nuestro medio. Los resultados permiten reconocer la presencia de daño neural y determinar el sitio, tipo y duración de una disfunción del SNC y distinguir si es producido por una enfermedad orgánica o funcional. Además, proporciona una evaluación cuantitativa de los déficit funcionales, permiten monitorizar el curso y la severidad de la afección detectada y evaluar su respuesta al tratamiento (33,34). Estas pruebas ya han sido empleadas para evaluar pacientes con LES, pero los estudios que han abordado el problema se han enfocado a la detección de la disfunción del SNC, sin intentar descartar problemas neurológicos o psiquiátricos previos a la presentación del padecimiento autoinmune (6-9).

Para intentar salvar este problema pueden realizarse una entrevista psiquiátrica estructurada para el DSM-III, o la aplicación de toda una gama de escalas para detectar la presencia de enfermedades específicas o alteraciones moderadas del funcionamiento normal de la persona. La entrevista estructurada para el DSM-III debe ser aplicada por un psiquiatra, que para ello recibe entrenamiento previo, y es el método más confiable que hasta ahora existe para definir si existe o no enfermedad psiquiátrica (31). Dentro de las escalas autoaplicadas, la Hopkins Symptom Checklist (SCL-90) (32) permite discernir entre un sujeto normal y un sujeto que requiere valoración posterior por un psiquiatra para definir el tipo de problema que presenta, estando ya validada en nuestro medio y nuestro idioma.

Los estudios hasta ahora publicados no nos permiten señalar incidencias confiables de esta disfunción, porque han empleado pacientes lúpicos con y sin afección neuropsiquiátrica previa indiscriminadamente, con tiempos muy variables de expresión clínica de la enfermedad y no han tomado en cuenta la dosis de esteroides que se ha empleado en su tratamiento, a pesar de los problemas que éstos pueden provocar, como psicosis, atrofia cerebral y otros, que potencialmente pueden alterar el resultado de las pruebas usadas para identificar la disfunción del SNC (7-11, 13).

Si bien los esteroides pueden causar atrofia cortical cuando son usados en forma sostenida no existe evidencia de que exista disfunción constante del SNC asociada a esta atrofia. Aunque la atrofia cortical se asocia al uso de esteroides, no se ha demostrado un efecto dosis dependiente en ello (12, 13). Aunque desde un punto de vista teórico podrían explicarse las alteraciones detectadas en la función del SNC en los pacientes con LES por el uso previo de esteroides por tiempos y dosis variables, nosotros creemos que esta disfunción del SNC no depende del tratamiento recibido, sino de la enfermedad misma, por un mecanismo que aún hace falta precisar.

Señalamos arriba que otro de los defectos de estos estudios ha sido hasta ahora el no separar para su análisis a los pacientes con antecedentes de actividad del LES en SNC, ya que Fisk y cols. (13) encontraron que con una evaluación neuropsicológica es posible demostrar secuelas a pesar de la aparente recuperación *ad integrum* definida por una exploración neurológica completa normal. Para varias de las manifestaciones englobadas en lo que se conoce como "manifestaciones menores", como labilidad emocional, trastornos discretos en el aprendizaje, cambios discretos de la personalidad, no ha sido posible demostrar una lesión anatómica precisa, ni proponer un mecanismo patogénico coherente. Ello evidentemente dificulta el tratamiento de estos problemas.

Hasta ahora, un posible mecanismo patogénico para las manifestaciones no focalizadas del LES en SNC es la presencia de anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana neuronal (14-24). Se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-linfocito en pacientes con LES y manifestaciones en SNC que presentan reactividad cruzada contra neuronas (14-17). De éstos, se ha determinado la existencia de tres tipos diferentes. Uno de ellos, el principal, es de tipo IgG en su mayoría, y es capaz de reaccionar contra antígenos presentes en la membrana neuronal y contra antígenos de la membrana linfocitaria. Un segundo tipo es reactivo preferentemente sólo contra antígenos presentes en la membrana neuronal, y son en su mayoría IgM. La tercera porción de éstos anticuerpos es la más pequeña, son anticuerpos reactivos sólo contra la membrana linfocitaria. Es interesante señalar que los niveles séricos y en líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos anticuerpos se modifican en relación directa con la actividad general de la enfermedad y de las manifestaciones neuropsiquiátricas acompañantes de la misma (20).

Para discriminar entre la presencia o la ausencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en LES, son más útiles los anticuerpos IgG que los IgM (20).

Correlacionan principalmente con la presencia de manifestaciones mayores, generalmente no focales. Incluso durante un tiempo se utilizó en la práctica clínica la determinación del índice de IgG en LCR para determinar si las manifestaciones neuropsiquiátricas de los pacientes con LES eran debidas o no a la actividad de la enfermedad (21-23). Sin embargo, dado que este índice es calculado con base en la IgG y la albúmina sérica e intratecal, se puede encontrar un índice alterado hasta en la mitad de los pacientes con LES, independientemente de si tienen o no manifestaciones de actividad en SNC (23). Ello es porque en los pacientes con LES se detectan bajas cantidades de albúmina intratecal, lo que nos puede dar un índice falsamente elevado, con la falsa suposición de que este índice elevado se debe a síntesis intratecal de la inmunoglobulina. Por ello, ya se ha abandonado su uso para el diagnóstico de los pacientes.

Respecto a otros parámetros inmunológicos, las cifras de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y de fracciones séricas del complemento no se relacionan con la presencia de actividad en el SNC (1,3,23,24). Los anticuerpos antifosfolípido no se han asociado hasta ahora a alteraciones cognitivas o disfunción del SNC; su principal asociación a este nivel ha sido con problemas vasculares oclusivos y con movimientos coreiformes, los que hasta ahora se creen debidos también a pequeñas oclusiones vasculares (25,37).

Ni la tomografía axial computada, la resonancia magnética nuclear, o las pruebas especiales que miden el metabolismo neuronal han sido capaces hasta ahora de establecer el diagnóstico de afección neuropsiquiátrica debida al LES (2,3,5,23). Son capaces de discernir entre un problema oclusivo de alguno de otra etiología, y hay esperanza de que en un plazo no muy lejano las pruebas de metabolismo neuronal sean capaces, al ser usadas junto con otros métodos diagnósticos como las pruebas neurop psicológicas, de discernir si un problema del SNC es o no debido al LES (23).

OBJETIVOS

1.-Describir el desempeño neuropsicológico de un grupo de pacientes con LES con tiempo de diagnóstico menor de seis meses y con una dosis promedio de prednisona igual o menor a 30 mg diarios.

2.-Analizar la relación que existe entre los sujetos con LES con alteraciones cognoscitivas y algunos parámetros inmunológicos de la enfermedad (anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anticuerpos anticardiolipina y fracciones 3 y 4 del complemento).

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.-Pacientes con LES de acuerdo a los criterios de la A.R.A. de 1982 (28).
- 2.- Con un tiempo de tratamiento menor a seis meses, con dosis de prednisona igual o menor a 30 mg diarios o su equivalente. Si el tratamiento había sido instaurado menos de tres meses antes de su inclusión, los pacientes ingresarán al estudio independientemente de su dosis de esteroides.
- 3.-Escolaridad mínima: primaria terminada.
- 4.-Consentimiento informado por escrito.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.-Antecedentes de un evento neuropsiquiátrico mayor de acuerdo a los criterios de Denburg y cols (6).
- 2.-Afección neurológica o psiquiátrica presente antes del inicio del LES que potencialmente afectara el resultado de la evaluación neuropsicológica.
- 3.-Presencia de un evento neuropsiquiátrico activo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1.-No asistencia a cualquiera de las citas requeridas para su evaluación.
- 2.-Falta de resultados completos de laboratorio .

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes fueron obtenidos de la consulta externa de los Servicios de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional *Siglo XXI* y del Hospital del Centro Médico "La Raza" del I.M.S.S. en una muestra tipo censo. Ingresaron al estudio los sujetos consecutivos que cumplieron los criterios de inclusión entre los meses de enero a diciembre de 1992.

Como controles para la evaluación neuropsicológica se seleccionaron pacientes con artritis reumatoide (26) en clases funcionales I y II de acuerdo a la clasificación de Steinbrocker y cols. (27) sin antecedentes de afección neurológica o psiquiátrica previa, pareados por sexo y escolaridad. Se seleccionaron controles con artritis reumatoide por la poca cooperación encontrada entre la población sana con el mismo tipo de pareamiento a someterse a la evaluación neuropsicológica. Una ventaja de la población empleada como control es que por ser también portadores de una enfermedad crónica y potencialmente incapacitante están expuestos a factores de estrés inespecíficos similares a los de los pacientes con LES, mismos que pueden alterar el resultado de la medición realizada.

La evaluación inicial en el Departamento de Reumatología incluyó historia clínica completa, la aplicación de la escala de actividad del lupus (SLAM) (29) y la medición de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia, anti-DNA de doble cadena, anticardiolipina (IgG e IgM) y fracciones 3 y 4 del complemento. Se les exploró neurológicamente de acuerdo a la entrevista semi-estructurada de la Clínica Mayo (30) por un neurólogo calificado y se les practicó un electroencefalograma y tomografía axial computada de cráneo. El mismo neurólogo valoró ambas pruebas en busca de anomalías.

Dentro de las dos semanas siguientes a su inclusión en el estudio, los pacientes fueron vistos en la consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría, donde se realizó una entrevista psiquiátrica estructurada para el DSM-III, una escala autoaplicada de síntomas psiquiátricos (SCL-90), y la batería neuropsicológica de Luria-Nebraska (33).

Los resultados de la evaluación se analizan desde dos puntos de vista: cuantitativo y cualitativo. En el análisis cuantitativo los valores obtenidos se comparan contra los niveles esperados de desempeño del

sujeto evaluado, expresados tanto como niveles "normales" de desempeño y como la estimación individual del desempeño esperado, calculada de acuerdo a la edad y a la escolaridad del sujeto. Aún cuando todos los valores se encuentren en el rango de la normalidad, el análisis del perfil de las calificaciones en cada área evaluada puede indicar disfunciones localizadas del SNC si hay un desempeño relativamente más pobre en las pruebas que evalúan la función de una región cerebral respecto a otra (33,34).

El análisis cualitativo de los datos contempla la presencia de signos patognomónicos de daño (por ejemplo, incapacidad de repetir palabras o de copiar números) y alteraciones conductuales al ser aplicada la prueba (por ejemplo, perseverancia) que ayuden a la localización anatómica de las zonas disfuncionantes (34).

La evaluación del estado cognoscitivo se hizo de acuerdo a los criterios de Denburg y cols (6). Así, un paciente se consideró portador de una alteración cognoscitiva si tenía tres o más subescalas neuropsicológicas alteradas. Además, se utilizaron las subescalas sumarias, de localización y de factor propuestas por Golden y cols. (33) que se obtienen a partir de la suma de elementos específicos relacionados con cada una de las funciones cognoscitivas evaluadas. Una alteración en las escalas sumarias nos indica sólo que una disfunción existe, en algún lugar. Las escalas de localización nos ayudan a situarla y las de factor nos muestran la combinación de funciones específicas alteradas.

Los controles fueron sometidos a la misma rutina de estudio, excepto la medición de anticuerpos antinucleares, anti-DNA de doble cadena y fracciones del complemento.

ANALISIS ESTADISTICO

Se determinaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estandar y varianza) para las variables continuas y polígonos de frecuencia para las discretas.

Se empleó la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas y la χ^2 cuadrada para las discretas. Se fijó el nivel de significancia estadística en 0.05 en todos los casos.

RESULTADOS

DESCRIPCION DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLINICAS

Se evaluaron un total de 25 pacientes con LES y 10 controles con AR, todos del sexo femenino. La edad media de los casos fué de 27.7 años (ds 3.1) y de los controles de 36.3 (ds 4.0), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($U=48, p=0.03$).

El promedio de años de escolaridad para los pacientes con LES fué de 10 (ds 3) y para los de AR fué de 9 (ds 4) con diferencias no significativas ($U=97.5$ y $p=0.32$). En cuanto al estado civil, 14 casos (56%) y 8 controles (80%) eran casados.

El nivel crítico, medida que toma en cuenta la edad y la escolaridad en una fórmula matemática que resume el nivel esperado de funcionamiento neuropsicológico fué de 59.9 (+ 5.1) para los pacientes con LES y de 62.7 (+ 6.8) para la AR. Esta diferencia no fué significativa entre los grupos ($U=84.0, p=0.14$). Ello garantiza la similitud de los grupos desde el punto de vista neuropsicológico.

PSICOPATOLOGIA

En cuanto a la comparación del SCL-90, la diferencia entre los grupos no fué estadísticamente significativa. La media para los pacientes con LES fué de 78.2 (+47.8, n de 21) y la media para los pacientes con AR fué de 75.4 (+41.9, n de 10) para una U de 85 y p de 1.0. Las n fueron diferentes a las de la población total ya que por falta de cooperación de todos los sujetos incluidos originalmente en el estudio no pudimos obtener los valores en todos los casos.

ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

Utilizando los criterios de Denburg y cols. (6) 10 pacientes con LES (40%) presentaron alteración cognoscitiva contra 2 (20%) de los controles. Aunque la proporción parece importante, no fué estadísticamente significativa (chi cuadrada 1.26, p de 0.26 Yates).

La comparación de los valores crudos de las subescalas de la batería neuropsicológica de Luria-Nebraska transformados a valores t en casos y controles se muestra en la figura 1. Es claramente visible que no existen diferencias importantes entre los dos grupos. En la figura 2 se muestra la comparación de la proporción de sujetos que sobrepasaron su propio nivel crítico en cada una de las subescalas. Esto implica que dicha función estuvo alterada en el sujeto en cuestión. Como se puede apreciar, la única función diferente entre casos y controles fué la de procesos intelectuales (chi cuadrada de 4.57 y p de 0.03 Yates). En la figura 3 se muestran las escalas sumarias, de localización y de factor que se elevaron en más de un 35% de los sujetos. Una <on> aparente de disfunción fué el lóbulo temporal, y en las escalas de factor sobresale claramente la subescala R2 (conceptos

relacionados) con un 64% de afectados, la R3 (reconocimiento de conceptos) con 60% de afectados, y la R4 (relaciones verbales-espaciales) con 76% de los sujetos afectados.

El contraste entre los pacientes con alteración cognoscitiva y los que no la presentaron no tuvo diferencias significativas en cuanto a los parámetros habituales de seguimiento de la actividad del LES, como son los anticuerpos anti-DNA y las fracciones del complemento.

Respecto a los anticuerpos anticardiolipina, fueron positivos en el 100% de los pacientes con LES y alteración cognoscitiva, contra 44.4% de los que no la presentaban (fisher $p=0.04$). Esta relación persistió cuando se analizó de manera específica la fracción IgG, donde el 85% de los sujetos con alteración fueron positivos, contra 30.8% de los que no presentaban alteración cognoscitiva (fisher $p=0.02$).

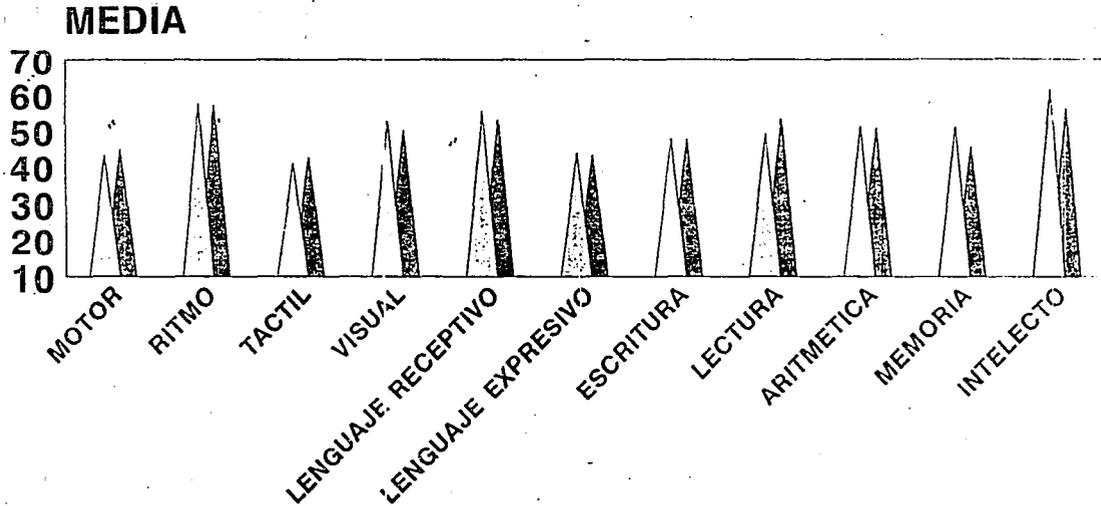
En un análisis por subescalas encontramos que los anticuerpos anticardiolipina en su fracción IgG se asociaron también a la subescala de procesos intelectuales (fisher $p=0.03$).

Ningún otro de los parámetros inmunológicos estudiados presentó diferencias significativas entre los pacientes con y sin alteración cognoscitiva.

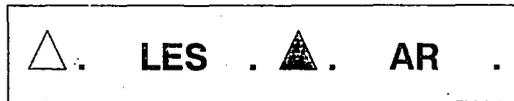
**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Comparación de Valores T

FIGURA No 1



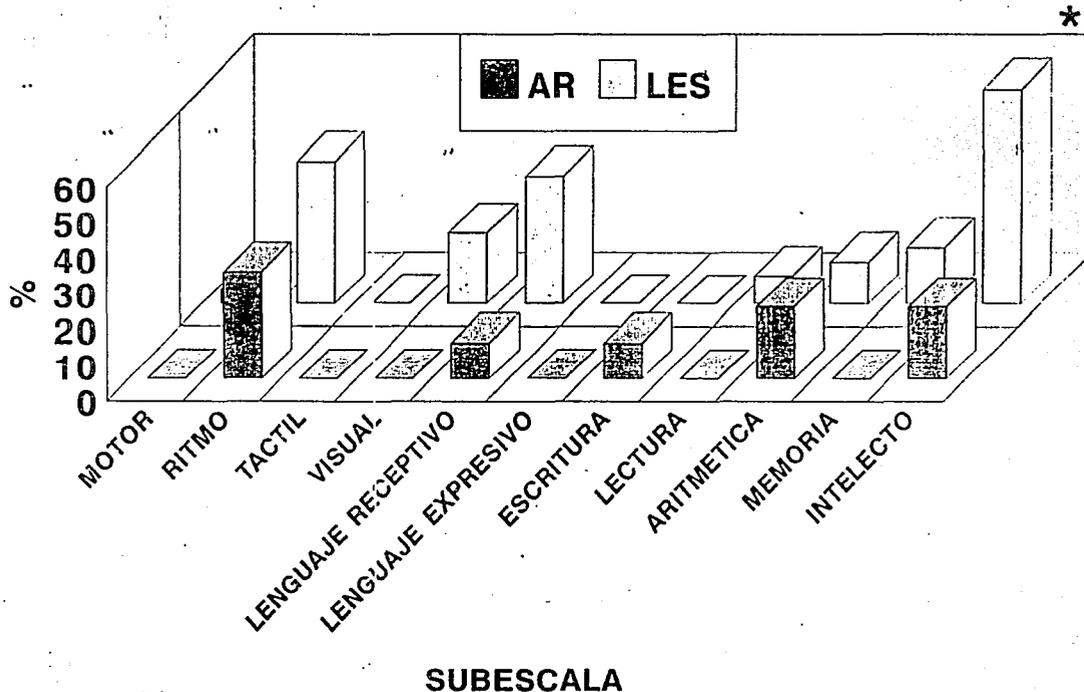
SUBESCALA



Nivel Critico: LES (59.9 ± 5.1) AR (62.7 ± 6.8)
(t de student N.S.)
LES (n=25) AR (n=10)

Proporción de Sujetos con Subescalas Alteradas

FIGURA No 2



N.S.= no significativo

* $p < 0.05$ (Yates)

LES (n=25) AR (n=10)

CONCLUSIONES

1.-Los pacientes con LES de reciente diagnóstico tienen una prevalencia del 40% de alteraciones cognoscitivas medidas por la batería neuropsicológica de Luria-Nebraska de acuerdo a los criterios de Denburg y cols.

2.-Los pacientes con LES de reciente diagnóstico alteran más frecuentemente la función de procesos intelectuales respecto al grupo control utilizado (pacientes con AR).

3.-La alteración de los procesos intelectuales se asocia con seropositividad a anticuerpos anticardiolipina en su fracción IgG.

4.-La alteración de los procesos intelectuales no se asocia con alteraciones en los parámetros serológicos habituales del seguimiento del LES.

DISCUSION

La proporción de pacientes con LES y alteración cognoscitiva (40%) es similar a la reportada por otros autores (6-15). Esto es importante, ya que los reportes mencionados habían encontrado esta alta proporción en poblaciones no seleccionadas, con diversos tiempos de evolución y dosis variables de esteroides. Nosotros encontramos esta alta proporción de afección subclínica en los primeros meses de expresión clínica de la enfermedad, y dado que se descartó la presencia anterior de problemas neurológicos o psiquiátricos que pudieran explicar esta alta proporción, es muy probable que sea exclusivamente debida a la enfermedad de base. Hubo una menor prevalencia de alteraciones cognoscitivas en el grupo control (20%), lo que apoya lo anterior, pero la diferencia no alcanzó significancia estadística probablemente por la baja cantidad de controles dispuestos a cooperar en el estudio.

Al analizar funciones específicas, encontramos que sesenta por ciento de nuestros pacientes presentaban alteración en la función de procesos intelectuales, en la que se incluyen para su evaluación las funciones más complejas del SNC (32). Este hallazgo no había sido previamente reportado y no sabemos aún cual será la evolución de estos pacientes. Es llamativo el hecho de haber encontrado localizaciones tan precisas que se repiten de un paciente a otro. Ello sugiere, aún con el pequeño número de pacientes estudiados, que las regiones anatómicas afectadas tienen algo que "atrae" el mecanismo de daño. Si éstos son los anticuerpos anticardiolipina, debemos decir que en estas regiones se encuentran los antígenos contra los que estos reaccionan. Sin embargo, dado que este estudio no fué diseñado para definir en forma precisa qué es lo que produce esta disfunción localizada, no tenemos de momento forma de decir si esto es así.

Otro punto interesante fué la relación que encontramos entre alteración cognoscitiva y anticuerpos anticardiolipina; un 100% en nuestra casuística. Esta asociación tampoco había sido reportada hasta ahora (7-10,22,34,37). 85% de estos pacientes tienen positividad sólo a IgG, y no tienen datos clínicos para ser catalogados como Síndrome Antifosfolípido asociado a LES (37).

Los anticuerpos anticardiolipina se asocian en SNC a problemas vasculares oclusivos, cuya manifestación clínica suele ser focalizada. En cuanto al mecanismo de producción de otras manifestaciones asociadas a estos anticuerpos, como los movimientos coreiformes, el mecanismo se supone ser el mismo, pero no se conoce con precisión (22). No se ha demostrado aún la presencia de insuficiencia vascular crónica capaz de producir las manifestaciones que encontramos. Existen aún otros mecanismos a tomar en cuenta intentando explicar este efecto observado, como son la reactividad cruzada con diversos componentes de la membrana neuronal que serían potencialmente capaces de provocar una disfunción

localizada en SNC (20-36). Aunque esto ocurre en modelos animales, no existe aún evidencia de que lo mismo se observe en humanos (35).

No sabemos tampoco qué significa para el paciente la presencia de estas alteraciones asociadas a los anticuerpos anticardiolipina. Existe la posibilidad latente de que lleguen a desarrollar un síndrome antifosfolípido completo, pero ahora no hay forma de saberlo. Por ello se continuará su vigilancia.

Otra explicación posible es que la presencia de los anticuerpos sea un factor acompañante pero independiente de las alteraciones que encontramos, ya que en el suero de algunos pacientes con títulos altos de anticuerpos anticardiolipina se han encontrado también títulos importantes de anticuerpos dirigidos contra componentes del sistema nervioso (36,38).

Blustein señaló tres características que debe reunir un anticuerpo en pacientes con LES para poder demostrar daño producido por él en SNC (20). Primero, debe estar presente en el suero de pacientes con LES. Debe ser capaz de llegar al SNC, y debe ser capaz de interactuar con antígenos presentes en las membranas neuronales, además de reproducir las características neuropsiquiátricas específicas que se supone es capaz de producir. Los anticuerpos anticardiolipina se encuentran en el suero de pacientes con LES, y cuando menos *in vitro* reaccionan con antígenos de las membranas neuronales (39). Aún es necesario demostrar que estos anticuerpos se encuentran presentes en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que presentan la disfunción que hemos encontrado en este estudio.

Hay aún dos cosas por hacer: continuar el seguimiento de estos pacientes para conocer cuál será su evolución posterior, e intentar determinar la presencia del anticuerpo en LCR, además de determinar cuáles son los antígenos probables contra los que podría dirigir su acción en SNC.

REFERENCIAS

- 1.-Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA y cols: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976 55:323-39
- 2.-Bershnihan B: CNS Lupus. *Clin Rheum Dis* 1982 8:183-95
- 3.-Abel T, Gladman DD, Urowitz MB: Neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1980 7:325-33
- 4.-Bennhaum DA, Messner RP: Recent observations on central nervous system lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1975 4:253-66
- 5.-Sibley JT, Wosciech P, Olszynski W y cols: The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992 19:47-52
- 6.-Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA: Cognoscitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987 9:323-39
- 7.-Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA: Cognitive dysfunction and systemic lupus erythematosus. En : Lahita RG (Editor).- *Systemic Lupus Erythematosus*. 2a. edición. New York. Churchill Livingstone Inc. 1992
- 8.-Denburg SD, Denburg JA, Carbotte RM y cols: Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993 19:815-31
- 9.-Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA, Hamilton ON: Cognitive deficit in non-neuropsychiatric SLE. Poster presentation reproduction. American College of Rheumatology 56th annual scientific meeting. Octubre 11-15 1993. Atlanta GA. C251
- 10.-Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA: Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Mental Dis* 1986 174:357-64
- 11.-Ginzburg KS, Wright EA, Larson MG: A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1992 35:776-82
- 12.-Bentson J, Reza M, Winter J y cols: Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr* 1978 2:16-23
- 13.-Flisk JD, Eastwood B, Sherwood G, Hanly JG: Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993 32:458-62
- 14.-Bluestein HG, Zvaifler NJ: Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1976 57:509-16

- 15.-Long AA, Denburg SD, Carbotte RA y cols: Serum lymphocytotoxic antibodies and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990 49:249-53
- 16.-Breshnihan B, Oliver M, Grigor G y cols: Brain-reactivity of lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. *Clin Exp Immunol* 1977 30:333
- 17.-Bluestein HG: Neurocytotoxic antibodies in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 75:396
- 18.-Wilson HA, Winfield, JB, Lahita RG y cols: Association of IgG antibrain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979 22:458
- 19.-Breshnihan B, Oliver M, Williams B y cols: An antineuronal antibody cross-reactive with erythrocytes and lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979 22:313
- 20.-Hanly JG, Behmann S, Denburg SD y cols: The association between sequential changes in serum antineuronal antibodies and neuropsychiatric SLE. *Postgrad Med J* 1989 65:622-27
- 21.-Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD: Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981 70:240
- 22.-Kelly MC, Denburg JA: Cerebrospinal fluid immunoglobulins and neuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Rheumatol* 1987 14:740
- 23.-Bluestein HG: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG (Editor): *Systemic Lupus Erythematosus*. 2a ed. Churchill Livingstone Inc. New York 1992.
- 24.-Winfield JB, Brunner CM, Koffler D: Serologic studies in patients with SLE and CNS dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978 21:289
- 25.-Brey RL, Charavi AE, Lockshin MD: Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993 19:833-50
- 26.-Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA y cols: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 31:315-24
- 27.-Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949 140:659-62
- 28.-Tan EM, Cohen AS, Fries JF y cols: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982 25:1271-77

29.-Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur FH: Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989 32:1101-1118

30.-Clínica Mayo. Exámen Clínico Neurológico. La Prensa médica Mexicana. México D.F. 1980.

31.-Robins LN, Heizer JE, Croughan J: National Institute of Mental Health diagnostic interview schedule: its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981 38:381-89

32.-Derogatis LR, Lipman RS, Covi L: SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale. *Psychopharmacol Bull* 1973 9:13-28

33.-Golden CJ, Hammelke TA, Purisch AD: A manual for the Luria Nebraska neuropsychological battery. Los Angeles. Western Psychological Services. 1980

34.-Golden CJ, Moses JA, Fishburn FJ y cols: Cross-validation of the Luria Nebraska neuropsychological battery for the presence, lateralization and localization of brain damage. *J Consul Clin Psychol* 1981 49:491-9

35.-Lezak MD: Neuropsychological assessment. 2a. edición. New York. Oxford University Press. 1983

36.-Luria AR: El cerebro en acción. Ed. Trillas. México. 1982

37.-Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV y cols: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989 68:353-65

38.-Kobiler D, Fuchs S, Samuel D: The effect of antisynaptosomal plasma membrane antibodies on memory. *Brain Res* 1976 115:129

39.-Khalili A, Cooper RC: A study of immune responses to myelin and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991 85:365-72